

# TABLEAUX SUR LES HYPOLIPÉMIANTS

Tableau 1. Synthèse des hypolipémiants

	USAGE RECOMMANDÉ <sup>†</sup>				POSOLOGIE	EFFETS INDÉSIRABLES	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES LES PLUS SIGNIFICATIVES		RAMQ		
	PRIMAIRE SANS CCP	CCP <sup>1</sup>	HF	AUTRES					RÉGULIÈRE	CODE	EXCEPTION
STATINES inhibiteur (HMG-COA) réductase (oral)	x	x	x		DIE <sup>2</sup>	<p><b>Plus fréquent :</b> myalgie</p> <p><b>Plus rares :</b> ↑ transaminases hépatiques, myosite : ↑ enzymes musculaires, Rhabdomyolyse</p>	Amiodarone, antifongiques de type « azole » (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole), bloquants des canaux calciques (p. ex. amlodipine, diltiazem, vérapamil), cyclosporine, fibrates (en particulier gemfibrozil),	inhibiteurs de la protéase (p. ex. lopinavir, nelfinavir, siméprévir), macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine), niacine, jus de pamplemousse en grande quantité (> 1 L/jour) <sup>3</sup> , Warfarine <sup>4</sup>	x		
ÉZÉTIMIBE <sup>‡</sup> inhibiteur de l'absorption du cholestérol (oral)		x	x	x <sup>5</sup>	10 mg DIE (en association avec une statine)	<p><b>Plus fréquents :</b> fatigue, malaises digestifs</p> <p><b>Plus rares :</b> ↑ transaminases hépatiques, myalgie</p>	Cyclosporine, fibrates, niacine <sup>6</sup>		x		
ALIROCUMAB anticorps monoclonal (antiPCSK9) (sous-cutanée)			x	x <sup>5</sup>	75 mg/ml (1 ml) puis 150 mg/ml (1 ml) aux 2 sem. ou 300 mg aux 4 sem.	Réactions au site d'injection (1 %), nasopharyngites (4 %), anticorps anti-alirocumab (8 %) <sup>7</sup>	Aucune étude formelle d'interaction médicament-médicament		Non		
ÉVOLOCUMAB anticorps monoclonal (antiPCSK9) (sous-cutanée)			x	x <sup>5</sup>	140 mg ou 420 mg aux 2 sem. ou 420 mg aux 4 sem.	Nasopharyngite (1-36 %), infections respiratoires des voies supérieures (3 %), symptômes grippaux (2 %), influenza (9 %), maux de tête (2 %), contusions (5 %). Les études n'ont toutefois pas permis de vérifier l'apparition d'anticorps anti-évolocumab <sup>7</sup> .	Aucune étude formelle d'interaction médicament-médicament				HFHG <sup>8</sup>

	USAGE RECOMMANDÉ <sup>1</sup>				POSOLOGIE	EFFETS INDÉSIRABLES		INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES LES PLUS SIGNIFICATIVES		RAMQ		
	PRIMAIRE SANS CCP	CCP <sup>1</sup>	HF	AUTRES						RÉGULIÈRE	CODE	EXCEPTION
<b>COLÉSÉVÉLAM</b> (séquestrant de l'acide biliaire) (oral)	x	x	x		2,5 g à 3,75 g (4 à 6 co./jour ou 1 sachet)	<b>Principalement :</b> flatulences, constipation, diarrhée, nausées et dyspepsie		<b>Administer au moins 4 heures avant colésévélam :</b> glyburide, lévothyroxine et contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, phénytoïne, <b>Diminution RIN :</b> warfarine			CV163 <sup>9</sup>	
<b>CHOLESTYRAMINE</b> (séquestrant de l'acide biliaire) (poudre orale)				x <sup>10</sup>	4 g TID ou QID max. 24 g par jour	Constipation (associée à la dose chez environ 20 % des patients), ballonnements et flatulences (diminuant avec la poursuite du traitement), nausées, gaz, douleur abdominale haute, augmentation transitoire des triglycérides en début de traitement.		<b>Administer 1 heure avant ou 4 à 6 heures après :</b> acétaminophène, AINS—Diclofénac, AINS—Ibuprofène, AINS—Méloxicam, Piroxicam, Ténoxicam, Ézétimibe, Furosémide, Glipizide, Hormones thyroïdiennes (lévothyroxine, liothyronine), Hydrochlorothiazide, Métronidazole, Mycophénolate, Propranolol.  <b>Autres interactions :</b> Amiodarone, Digoxine, Hydrocortisone, Léflunomide, Lorazépam, Méthotrexate, Raloxifène, Warfarine.		x		
<b>FIBRATES</b> (oral)				x <sup>11</sup>	DIE à TID*	Douleur abdominale, anorexie (effet fréquent), dyspepsie (jusqu'à 20 %), flatulences (4 %), nausées, vomissements (1 % par rapport au placébo)	Hausse de : ALT, AST, GGT (jusqu'à 27 %), étourdissements (2 %), légère augmentation de la créatinine sérique (effet fréquent)	<b>Principaux :</b> statines (gemfibrozil contrindiqué) <b>Médicaments métabolisés par le CYP2C8</b> (p. ex. lopéramide, pioglitazone, repaglinide, rosiglitazone) <b>Médicaments métabolisés par le CYP2C9</b> (p. ex. carvedilol, célécoxib, gliclazide, glimépiride, glyburide, losartan, phénytoïne, (S)-warfarine)	Warfarine Colchicine Antihyperglycémiant Cyclosporine	x		
<b>NIACINE</b> (oral)				x <sup>12</sup>	500 mg DIE max. 2 g par jour	Bouffées congestives (90 %), céphalées (7 %), prurit et éruptions cutanées (12 %)	Diarrhée (10 %), nausées (5 %), vomissements (5 %), concentrations élevées d'aminotransférases (1–50 %)	Agents antidiabétiques, agents vasoactifs ou ganglioplégiques, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.		x		

† Indications de Santé Canada.

‡ Peut être administré en prévention primaire si intolérance à statine.

\* Le bézafibrate (S.R.) peut être pris le matin ou le soir, pendant ou après les repas. Le fénofibrate (Supra et Micro) doit être pris avec le repas principal alors que le (EZ) peut être pris à n'importe quel moment, avec ou sans nourriture. Le gemfibrozil doit être pris 30 min avant les repas du matin et du soir.

1 CCP = **conditions cliniques particulières** (hypercholestérolémie familiale, preuve clinique d'athérosclérose, maladie rénale chronique, anévrisme de l'aorte abdominale, diabète :  $\geq 40$  ans,  $\geq 30$  ans et 15 ans de durée (type 1), complication microvasculaire).

2 La rosuvastatine et l'atorvastatine peuvent être prises le matin les autres devraient être prises le soir.

3 ↑ de la concentration plasmatique des statines métabolisées par le cytochrome P450 3A4 (atorvastatine, lovastatine et simvastatine) ou effet myotoxique additive.

4 ↑ du risque de saignement.

5 Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste.

6 ↑ de la concentration plasmatique de l'ézétimibe ou toxicité additive.

7 Les effets indésirables sont tirés des avis d'évaluation aux fins d'inscription de l'INESSS.

8 Pour le traitement des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) confirmée par génotypage ou par phénotypage :

- dans les cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales;

Le phénotypage est défini par les 3 éléments suivants :

- une concentration de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL)  $>13$  mmol/l avant le début d'un traitement;

- la présence de xanthes avant l'âge de 10 ans;

- la présence chez les deux parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution d'au moins 20 % de LDL par rapport aux valeurs de base. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois. Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 420 mg toutes les 2 semaines.

9 Pour le traitement de l'hypercholestérolémie, chez les personnes dont le risque cardiovasculaire est élevé :

- en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) à dose optimale ou à dose moindre en cas d'intolérance;

- dans les cas d'une contre-indication à un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine);

- dans les cas d'une intolérance ayant mené à un arrêt de traitement d'au moins 2 inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statine).

10 L'INESSS ne recommande généralement pas l'usage.

11 Pour le traitement des patients souffrant d'hypertriglycéridémie chez qui il existe un risque de pancréatite. Les fibrates constituent des agents de première intention pour le traitement des patients dont la triglycéridémie à jeun demeure  $> 10,0$  mmol/L malgré la perte de poids, la maîtrise de la glycémie et des modifications au régime alimentaire.

D'après les méta-analyses, les fibrates pourraient réduire le risque de maladie cardiovasculaire chez les patients souffrant de dyslipidémie athérogène (triglycéridémie élevée, particules de LDL de petite taille et faibles taux de HDL) [J Cardiovasc Pharmacol 2011;57(2):267-72]. Cependant, comme on n'a pas montré qu'ils réduisent la mortalité toutes causes confondues, la mortalité vasculaire ou les AVC chez les patients atteints de dyslipidémie, les lignes directrices actuelles recommandent plutôt les statines comme traitement de premier recours pour réduire le LDL dans le but de prévenir la maladie cardiovasculaire. L'emploi de fibrates seuls ou en association avec une statine n'est pas recommandé systématiquement [Can J Cardiol 2013;29(2):151-67].

L'ajout de fénofibrate au schéma thérapeutique du patient peut être envisagé chez les diabétiques dont les taux de lipides ne sont pas optimisés par l'administration d'une statine [Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):S361-S598]. Les fibrates sont plus efficaces que les statines pour réduire les triglycérides et augmenter le HDL, mais ils réduisent moins le LDL. Le bézafibrate et le fénofibrate ont davantage d'effet sur les triglycérides et le HDL lorsqu'ils sont administrés l'un et l'autre en combinaison avec une statine que lorsqu'ils sont administrés seuls. **Le gemfibrozil ne doit pas être utilisé en concomitance avec des statines, car cette association comporte un risque élevé de myopathie et de rhabdomyolyse.** De plus, les fibrates sont parfois utilisés pour diminuer la micro et macroalbuminurie.

12 L'INESSS ne recommande pas l'usage de la niacine seule ou en combinaison.

Pour obtenir de l'information complémentaire, veuillez consulter l'**ordonnance nationale et le protocole médical sur la dyslipidémie**.

**CCP** : conditions cliniques particulières; **HF** : hypercholestérolémie familiale; **DIE** : 1 fois par jour; **BID** : 2 fois par jour; **TID** : 3 fois par jour; **QID** : 4 fois par jour.

Tableau 2 →

Tableau 3 →

Tableau 2. Intensité des statines

Intensité	Médicament	Dose*
<b>FORTE</b> (↓ LDL ≥ 50 %)	Atorvastatine	40, 80 mg
	Rosuvastatine	20, 40 mg
<b>MODÉRÉE</b> (↓ LDL 30 à 50 %)	Atorvastatine	10, 20 mg
	Fluvastatine	40 mg BID ou 80 mg DIE (formulation à libération prolongée)
	Lovastatine	40, 80 mg
	Pravastatine	40, 80 mg
	Rosuvastatine	5, 10 mg
	Simvastatine	20, 40 mg
	<b>FAIBLE</b> (↓ LDL < 30 %)	Fluvastatine
Lovastatine		20 mg
Pravastatine		10, 20 mg
Simvastatine		5, 10 mg

\* La rosuvastatine et l'atorvastatine peuvent être prises le matin; les autres devraient être prises le soir.

Tableau 3. Fibrates – formule et dose

Médicament	Dose*
<b>Bézafibrate (S.R.)</b>	400 mg DIE (max. 400 mg/jour)
<b>Fénofibrate</b>	
Microenrobé (Supra)	100 mg BID ou TID (max. 400 mg/jour) ou 160 mg DIE (max. 200 mg/jour)
Nanocristallisé (EZ)	48 mg à 145 mg DIE (max. 145 mg/jour)
Micronisé (Micro)	67 mg BID ou TID ou 200 mg DIE (max. 267 mg/jour)
<b>Gemfibrozil</b>	300 mg à 600 mg BID (max. 1500 mg/jour)

\* Le bézafibrate (S.R.) peut être pris le matin ou le soir, pendant ou après les repas. Le fénofibrate (Supra et Micro) doit être pris avec le repas principal alors que le (EZ) peut être pris à n'importe quel moment, avec ou sans nourriture. Le gemfibrozil doit être pris 30 min avant les repas du matin et du soir.